

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-151394

(43)Date of publication of application : 11.06.1996

(51)Int.Cl. C07K 5/062
A61K 38/55
A61K 38/55
A61K 38/55
C12P 21/02
//C12P 21/02
C12R 1:465)

(21)Application number : 06-291091

(71)Applicant : YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD
PT KALBE FARMA

(22)Date of filing : 25.11.1994

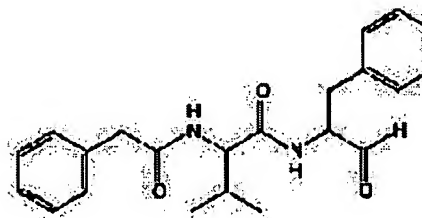
(72)Inventor : YASUMURO KENICHI
AIBE KAZUHIKO
SHIMIZU YASUYO
SHIBAZAKI MITSUJI
BENJAMIN SUTEAWAN
RATONA MURUNI RANTIATOMOJO

(54) DIPEPTIDE COMPOUND

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a new dipeptide compound having inhibitory actions on cathepsin L, useful for treating and preventing osteoporosis, malignant tumor hyper calcemia, bone Paget disease, etc., by culturing a specific bacterium belonging to the genus Streptomyces.

CONSTITUTION: This dipeptide compound is shown by the formula, has inhibitory actions on cathepsin L and is effective for treating and preventing bone diseases such as osteoporosis, malignant tumor hyper calcemia, bone Paget disease, etc. The new dipeptide compound is obtained by culturing a bacterium belonging to the genus Streptomyces [e.g. Streptomyces sp. Q27,122 (FERM P-14,651) or the like] belonging to the genus Streptomyces, capable of producing the dipeptide of the formula in a medium, accumulating the dipeptide compound produced by the bacterium in the culture and collecting a product from the culture.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of

rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-151394

(43) 公開日 平成8年(1996)6月11日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 K 5/062		8318-4H		
A 6 1 K 38/55	AB J			
	ADF			

A 6 1 K 37/ 64

AB J

ADF

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-291091

(22) 出願日 平成6年(1994)11月25日

(71) 出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(71) 出願人 591245255

ビー ティー カルベ ファルマ

インドネシア 13210 ジャカルタ ティ

ムール ジャラン ジェンドラ アーマド

ヤニ (プロ マス) (番地なし)

(72) 発明者 安室 憲一

茨城県つくば市二の宮3-13-1

(72) 発明者 相部 和彦

千葉県柏市布施新町3-5-3

(74) 代理人 弁理士 渡邊 一平 (外2名)

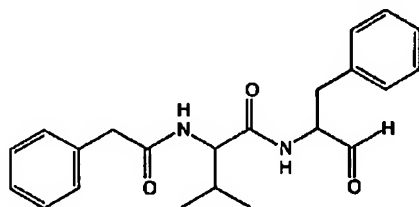
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジペプチド化合物

(57) 【要約】

【構成】 一般式 (I)

【化1】



(I)

で表わされるジペプチド化合物及びストレプトミセス
エスピー Q 2 7 1 2 2 株から製造する上記ジペプチド
化合物の製造方法、並びに該化合物を有効成分とする医
薬。

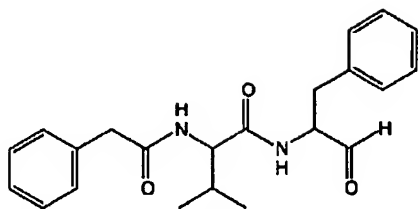
【効果】 カテプシンL阻害作用を有するため、骨粗鬆
症、悪性腫瘍性高カルシウム血症、骨ページェット病等
の骨疾患の治療及び予防に有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

【化1】



(I)

で表わされるジペプチド化合物。

【請求項2】 ストレプトミセス属に属し、かつ、請求項1に記載の一般式 (I) のジペプチド化合物を生産する能力を有する微生物を培地に培養し、当該微生物により生産される当該ジペプチド化合物を培養物中に蓄積させ、当該培養物から当該ジペプチド化合物を採取することを特徴とする請求項1に記載のジペプチド化合物の製造方法。

【請求項3】 請求項1に記載の一般式 (I) のジペプチド化合物を有効成分とすることを特徴とするカテプシンL阻害剤。

【請求項4】 請求項1に記載の一般式 (I) のジペプチド化合物を有効成分とすることを特徴とする骨粗鬆症、悪性腫瘍性カルシウム血症又は骨ペーজেット症の予防又は治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、骨粗鬆症、悪性腫瘍性高カルシウム血症、骨ペーজেット病等の骨疾患に有用な新規ジペプチド化合物及びそれらの製造方法並びに該化合物を有効成分とする医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】 近年、高齢者人口の急激な増加、女性の閉経年齢の延長、腎透析性骨粗鬆症又は悪性腫瘍性高カルシウム血症患者の増加にともない、骨形成不全又は骨崩壊促進を内容とする骨疾患の予防又は治療が増々重要になってきている。なかでも骨粗鬆症は骨折を多発し、寝たきり老人の原因になることから、その有効な予防又は治療薬の開発が望まれている。

【0003】 骨は、一旦形成された後は全く変化しないものではない。骨は常に骨芽細胞と破骨細胞により造られては壊されていて、骨形成と骨吸収のバランスの上に成り立っているのである。また骨の支持組織は、主に有機質であるコラーゲン繊維と無機質であるカルシウム塩とであり、この両者が結びついて軽くて強固な骨を形成しているのである。骨崩壊の起こる原因は多種多様であるが、最近の研究から、骨崩壊の起こる分子レベルの要因は2種であることが明らかにされてきている。その第1はカルシウムの吸収と沈着不全に関するものであり、

2

その第2は骨支持組織であるコラーゲン繊維の分解亢進を原因とするものである。

【0004】 前者はカルシウムの供給量、転送、吸収並びに沈着を内容としており、ビタミンD誘導体、女性ホルモン等が主に関与している。このような疾患の予防又は治療にはカルシウムを補うか、または維持する療法が採用され、活性型ビタミンD₃製剤やカルシウム製剤等が用いられている。更に骨からの脱灰を抑制する目的でエストロゲン製剤及びカルシトニン製剤のようなホルモン剤等が用いられている。

【0005】 一方、後者は骨支持組織の主成分をなすコラーゲン繊維の分解を要因としており、従来はコラーゲンを分解するプロテアーゼであるコラゲナーゼが着目されてきた。しかし、最近の研究から、これらのコラーゲン繊維は通常のコラゲナーゼでは分解されないで、リソゾーム中のプロテアーゼの一種であるカテプシンLにより、きわめてよく分解されることが明らかにされ、カテプシンLが骨におけるコラーゲン繊維分解の主役を演じているものと考えられてきている (BIOMedica629, 7(6), (1992))。

【0006】 従って、骨粗鬆症、悪性腫瘍性高カルシウム血症、骨ペーজেット病等の骨疾患に対する予防又は治療薬として、カテプシンLを有効に阻害する化合物の有効性が期待されている。

【0007】 カテプシンL阻害剤としては、特開平5-15764号公報及びWO9404172号に、ジペプチドのN末側に保護基を有し、C末端側がケトン又はその誘導体である構造の化合物が記載されているが、本発明化合物とは構造を異にするものである。また、EP363284号及びUS5055451号には、カテプシンB等のチオールプロテアーゼ阻害剤として、ジペプチドのN末側に保護基、C末端側にケトン又はその誘導体を配した構造の化合物が記載されているが、カテプシンLの阻害についての具体的開示はされていない。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、骨粗鬆症、悪性腫瘍性高カルシウム血症、骨ペーজেット病等の骨疾患に有用な新規ジペプチド化合物を提供することを目的とする。

【0009】 より詳細には、吸収性骨疾患において、カルシウムを補給又は維持する従来の療法に代えて、カテプシンLを阻害する新規化合物を提供することを目的とする。カテプシンLが骨支持組織の主成分をなすコラーゲン繊維の分解を促進するからである。

【0010】 更に、新規なQ27122菌株から上記の新規ジペプチド化合物を製造する方法を提供することを目的とする。

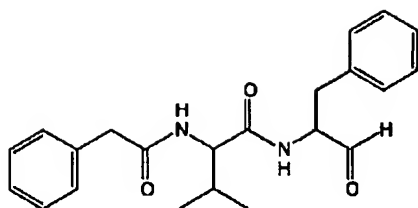
【0011】

【課題を解決するための手段】 即ち、本発明化合物は一般式 (I)

3

【0012】

【化2】



(1)

で表わされるジペプチド化合物である。また、本発明によれば、ストレプトミセス属に属し、かつ、上記ジペプチド化合物を生産する能力を有する微生物を培地に培養し、この微生物により生産される上記ジペプチド化合物を培養物中に蓄積させ、その培養物からジペプチド化合物を採取する上記ジペプチド化合物の製造方法が提供される。

【0013】更にまた、本発明によれば、上記ジペプチド化合物を有効成分とするカテプシンL阻害剤が提供される。また、本発明によれば、上記ジペプチド化合物を有効成分する骨粗鬆症、悪性腫瘍性カルシウム血症又は骨ページェット症の予防又は治療剤が提供される。

【0014】以下、本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は、不斉炭素原子を有しており、各種異性体が存在する。本発明では、これらの異性体の分離されたも

4

の及びそれらの混合物をも包含する。

【0015】本発明化合物を生産する菌株としては、例えば、インドネシア、ジャヤプラで採取された土壌より分離された微生物ストレプトミセス エスピー Q27122株を挙げることができる。以下、この菌株の菌学的性質を説明する。

【0016】1. 形態

本菌株は各種有機及び無機培地において良く生育し、基生菌糸の色調は淡黄茶～淡茶である。気菌糸はスターチ・無機塩寒天培地上に良く形成され、白～淡茶灰色を呈する。気菌糸は単純分岐で、気菌糸から分岐した胞子柄上に10～30個の胞子が連鎖し、成熟に従って湾曲しコイル状になる。液体培養で基生菌糸の断片化は見られない。電子顕微鏡による観察では、胞子の形状は円筒～楕円形、大きさは0.4～0.7 μ m×0.8～1.1 μ mで、その表面はとげ状である。胞子嚢、運動性胞子等の特殊な器官は観察されない。

【0017】2. 各種寒天培地上の性状

各種寒天培地上の性状は、以下に示すとおりである。特に記載しないかぎり、28℃で21日間培養し、常法に従って観察したものである。色調の記載については色の標準（日本色彩研究所）によった。

【0018】

【表1】

10

20

		Q 2 7 1 2 2
シュークロース ・硝鹼地 寒天培地	G A R S	良好 なし 淡黄茶 なし
グルコース・ アスパラギン 寒天培地	G A R S	中程度 やや不良 白～淡黄茶 なし
グリセリン・ アスパラギン 寒天培地 (I S P - 5)	G A R S	良好 やや白～淡黄茶 なし 不良
スターチ・ 無機塩 寒天培地 (I S P - 4)	G A R S	中程度 やや良好 白～淡黄茶 なし
チロシン・ 寒天培地 (I S P - 7)	G A R S	良好 やや不良 白～淡黄茶 なし
栄養 寒天培地	G A R S	不良 ややなし 淡黄茶 なし
イースト・ 麦芽 寒天培地 (I S P - 2)	G A R S	良好 やや不良 白～淡黄茶 なし
オートミール 寒天培地 (I S P - 3)	G A R S	中程度 やや不良 白～淡黄茶 なし
リンゴ酸 石灰寒天培地	G A R S	良好 ややなし 淡黄茶 なし
ベネット 寒天培地	G A R S	良好 やや白～淡黄茶 なし 不良

(注) G : 生育温度

A : 気菌糸の着生及びその色相

R : 裏面の色相

S : 可溶性色素

【0019】 3. 生理的性質

【表2】

【0020】

1) 生育温度範囲	15 ~ 40℃
至適生育温度	28 ~ 37℃
2) ゼラチンの液化	
単純ゼラチン	陰性
グルコース・ペプトンゼラチン	陰性
3) 脱脂牛乳の凝固	陰性
4) 脱脂牛乳のペプトン化	陽性
5) 硝酸還元作用	陰性
6) スターチの加水分解作用	陽性
7) メラニン様色素の生成	
チロシン寒天培地	陰性
ペプトン・イースト・鉄寒天培地	陽性
8) セルロースの分解作用	陰性

(注) 生育温度範囲及び至適生育温度は各温度 (5, 10, 15, 20, 24, 28, 32, 37, 40, 45, 50℃) で、7-21日までの観察結果 (脱脂牛乳に対する作用は37℃で3-21日までの観察結果) である。それ以外は特に指摘のないか

ぎり、28℃で2週間後の観察結果を示す。
 【0021】 4. 炭素源の資化性
 【0022】
 【表3】

Q 2 7 1 2 2

L-アラビノース	+
D-キシロース	+
D-グルコース	+
D-フラクトース	+
シュークロース	+
イノシトール	+
L-ラムノース	+
ラフィノース	+
D-マンニトール	+
スターチ	+
マンノース	+
メリビオース	+
ラクトース	+
D-ガラクトース	+
マルトース	+
トレハロース	+
D-ソルビトール	±
サリシン	+
グリセリン	+
キサンチン	+
キチン	+

(注) ブリドハム・ゴドリーブ寒天培地を用い28℃で培養を行った。

+: 生育する

±: 生育が疑わしい

-: 生育しない

【0023】5. 菌体成分の化学分析

LECHVALIERらの方法(LECHVALIER, M.P. et al; pp 277-238 in DIETZ, A. et al ed., Actinomycete Taxonomy, SIM Special Publication No.6, 1980)に従い、本菌株の酸加水分解物の分析を行った結果、LL-ジアミノピメリン酸が検出された。主要な菌体メナキノン、MK-9 (H₈)であった。

【0024】以上よりQ27122株の性状を要約すると、気菌糸は螺旋を形成し、胞子の表面はとげ状を呈する。各種培地での発育は淡黄色～淡茶色を呈する。気菌糸は、スターチ、無機塩寒天培地でコロニー表面にうっすらと白～淡茶色の気菌糸をつける他は全体的に不良である。炭素源の資化性は良好であり、表3に示したすべ

ての炭素源を唯一の炭素源として利用し生育した。又、菌体酸加水分解物の分析によりLL-ジアミノピメリン酸が検出された。

【0025】上記諸性質より、本菌株はストレプトミセス(*Streptomyces*)属に属する菌株と判断される。そこで各種文献(Bergey's Manual of Systematic Bacteriology vol.4, 1989, 等)により検索した結果、類似菌種は見あたらなかった。従って、本菌株をストレプトミセス・エスピー(*Streptomyces* sp.) Q27122と命名した。

本菌株は通産省工業技術院生命工学工業技術研究所に受託番号FERM P-14651号として寄託されている。

【0026】なお、微生物は、人工的に又は自然に変異

を起こしやすいが、本発明のストレプトミセス エスピー Q27122株は、天然から分離された菌株のほかに、これを紫外線、X線、化学薬剤などで人工的に変異させたもの及びそれらの自然変異株についても包含するものである。

【0027】（製造法）本発明化合物の製造はストレプトミセス エスピー Q27122株を培地に培養し、生産された本発明化合物を培養物より採取することにより行われる。培養方法は一般微生物の培養方法に準じて行われるが、通常は液体培地により深部培養法が有利である。

【0028】培養に用いられる培地としては、ストレプトミセス エスピー Q27122株が利用する栄養源を含有する培地であればよく、合成培地、半合成培地又は天然培地が用いられる。培地の組成は、例えば炭素源としてはL-アラビノース、D-キシロース、D-グルコース、D-フラクトース、シュクロース、イノシトール、L-ラムノース、ラフィノース、D-マンニトール、マンノース、メリビオース、ラクトース、D-ガラクトース、マルトース、トレハロース、サリシン、キサンチン、キチン、デンプン、デキストリン、グリセリン、植物油等が、窒素源としては肉エキス、ペプトン、グルテンミール、綿実粕、大豆粉、落花生粉、魚粉、コーンステープリカー、乾燥酵母、酵母エキス、硫酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、尿素その他の有機、無機の窒素源が用いられる。また、金属塩としては、Na、K、Mg、Ca、Zn、Fe、Coなどの硫酸塩、硝酸塩、塩化物、炭酸塩、磷酸塩などが必要に応じて添加される。

【0029】さらに、必要に応じてメチオニン、システイン、シスチン、チオ硫酸塩、オレイン酸メチル、ラード油、シリコン油、界面活性剤などの本発明化合物生成促進物質又は消泡剤を添加することもできる。

【0030】培養条件としては好気的条件下に培養するのが一般的に有利で、培養温度は約15～40℃の範囲、好ましくは約27～37℃付近で行われる。培地のpHは約5～10、好ましくは約6～8の範囲に調整すると好結果が得られる。培養期間は培地の組成、温度条件に応じて適宜設定される。

【0031】培養物より目的とする本発明化合物を単離採取するには通常の微生物の培養物より生理活性物質を単離する方法が適用される。目的物は培養液中及び菌体に含有されるので、遠心分離又は濾過により菌体を分離した後、濾過液及び菌体から有効物質の抽出を行う。即ち、適当な溶剤に対する溶解性及び溶解度の差、種々の吸着剤に対する吸着親和性の差、2種の液相間における分配の差などを利用する一般の生理活性物質の製造に用いられる手段によって、分離、採取、精製される。これらの方法は必要に応じて単独に用いられ、又は任意の順序に組合せ、また反復し適用できる。

【0032】

【発明の効果】本発明化合物は、カテプシンL阻害作用を有するので、カテプシンLが関与する、骨粗鬆症、悪性腫瘍性高カルシウム血症、骨ページェット病等の骨疾患の治療及び予防に有用である。

【0033】本発明化合物のカテプシンL阻害活性を以下の方法で確認した。

【0034】カテプシンL阻害活性測定法

ヒトの腎臓に由来するカテプシンLを用いて、Methods in Enzymology Vol. 80 p. 540-541記載の方法を一部改変して、カテプシンL阻害活性を測定した。酢酸ナトリウム（340mM）、酢酸（60mM）、ジナトリウムEDTA（4mM）を含む緩衝液（pH5.5）に、ヒト腎由来カテプシンL（プロトゲン社製）を加え、20ng/mlの酵素液を調製した。一方、上記の緩衝液にジチオトレイトールを8mMの濃度となるように加え、次いで、カルボベンゾキシー-L-フェニルアラニル-L-アルギニン-4-メチル-クマリル-7-アミド（ペプチド研製）を1μMの濃度となるように加え、基質液を調製した。酵素液100μl、基質液100μl及び測定検体のメタノール溶液2μlを混合し、37℃で30分間インキュベートした。反応液にモノクロロ酢酸ナトリウム（100mM）、酢酸ナトリウム（30mM）、及び酢酸（70mM）を含む反応停止液（pH4.3）50μlを加えて反応を停止した後、遊離した4-メチル-クマリル-7-アミドを含む反応液の蛍光度を励起波長355nm、観測波長460nmで測定し、次式によって阻害率を求めた。又、測定検体のメタノール溶液2μlに蒸留水250μlを加えてインキュベーションしたものの蛍光度を測定しブランク値とした。

阻害率(%) = [1 - (検体値 - ブランク値) / (コントロール値 - ブランク値)] × 100

【0035】本発明化合物、又はその水和物等を上記の目的で用いるには、通常、経口または非経口で投与される。投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人ひとり当たり、1日につき0.1mg～100mg、好ましくは1mg～10mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるか、若しくは、成人ひとり当たり、1日につき0.1mg～100mgの範囲で、1日1回から数回に分け非経口投与されるか、又は、1日1時間～24時間の範囲で静脈内持続投与される。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

【0036】本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセル

ロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル

ロースフタレートなどの胃溶性又は腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。
【0037】経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水溶性又は非水溶性の、溶液剤、懸濁剤、及び乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油の様な植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）の様な界面活性剤等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、又は照射によって、無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0038】

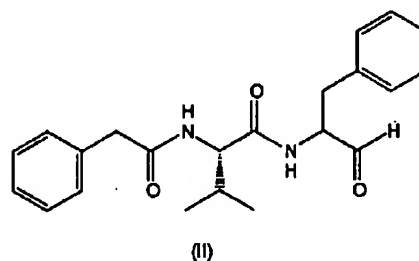
【実施例】以上、本発明化合物及びその製造法について説明したが、以下、実施例により更に詳細に説明する。但し、本発明化合物はこれらの実施例により何等制限されるものではない。

【0039】（実施例） グルコース1%、ポテトスターチ2%、酵母エキス0.5%、ポリペプトン0.5%、炭酸カルシウム0.4%を含む培地（pH7.0）を作製し、この培地を500ml三角フラスコに各100mlずつ分注して、121℃で20分間滅菌した。この培地に、元スラントよりQ27122株の菌糸をかき取って接種し、毎分210回転の振とう培養を28℃で3日間行ない種培養液とした。次に、グルコース3%、デキストリン3%、エスサンミート（味の素社製）1.5%、綿実粕1.5%、リン酸水素二カリウム0.06%、リン酸二水素カリウム0.025%、塩化コバルト（I I）六水和物0.0004%、アデカノール（旭電化工業社製）0.01%を含む培地（pH7.0）を

2.5 l（リットル）作製し、この培地を500ml三角フラスコに各100mlずつ分注し、121℃で20分間滅菌したものに、種培養液を2%の割合で植菌し、毎分210回転の振とう培養を28℃で5日間行った。このようにして得られた培養液に7.5 lのアセトンを加えて濾過し、得られた濾液を濃縮し、アセトンを除去後、同量のn-ブタノールで抽出した。このn-ブタノール層を濃縮乾固し、粗活性画分2.75gを得た。この粗活性画分に、コスモシル75C18-OPNを用いたODSフラッシュクロマトグラフィーを行った。移動相を30%メタノール、50%メタノール、70%メタノール、100%メタノール（各溶媒250ml）と順次変化させたところ、活性画分は70%メタノールで溶出した。この活性画分を、メタノールを用いてLH-20（ファルマシア社製）（2l, d. × 90cm）により精製し、ジペプチド化合物であるYM-47690を含有する活性画分100mgを得た。これを少量のメタノールに溶解させ、分取高速液体クロマトグラフィー〔カラム：Pegasil-ODS 10 l, d. × 250mm（センシユー科学社製）、検出：UV 205nm、移動相：57%メタノール、流速：3ml/min.〕により精製した。保持時間17~18分で単一ピークを示す画分を集めて濃縮乾固することにより、YM-47690 3.2mgを白色粉末として得た。YM-47690の構造式（I I）を示す。

【0040】

【化3】



【0041】理化学的性状

分子量 366

質量分析値 (m/z) : FAB-MS (pos.)

389 (M+Na)⁺

分子式 C₂₂H₂₆N₂O₅

紫外線吸収スペクトル (λ_{max} (ε)) : 末端吸収 (in MeOH)

薄層クロマトグラフィーのR_f値: R_f=0.52 (シリカゲル薄層（メルク社製、Kiesel gel 60F-254）を使用し、CHCl₃/MeOH/H₂O=15:10:2で展開した。）

【0042】¹H核磁気共鳴スペクトル (CD₃OD、TMS内部標準)

δ: 0.85 (3H, d), 0.88 (3H, d), 1.96 (1H, m), 2.70 (1H, dd), 2.

15

9.4 (1H, dd), 3.14 (2H, br), 4.09 (1H, d), 4.45 (1H, dd), 7.14 (2H, t), 7.20 (4H, d), 7.23 (4H, t)。

【0043】 ^{13}C 核磁気共鳴スペクトル (CD_3OD 、TMS内部標準)

16

δ : 19.6, 19.7, 25.6, 39.8, 53.8, 60.2, 98.9, 127.3, 129.2, 129.4, 130.5, 130.7, 139.8, 173.4, 174.6。

【0044】前記方法により算出したYM-47690の阻害活性の IC_{50} 値は $1.9 \times 10^{-9}\text{M}$ であった。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁶

識別記号

庁内整理番号

FI

技術表示箇所

A 61K 38/55

ADU

C 12P 21/02

A 9282-4B

// (C 12P 21/02

C 12R 1:465)

A 61K 37/64

ADU

(72)発明者 清水 靖代

千葉県山武郡大網白里町小中145-21

(72)発明者 柴崎 充至

東京都板橋区蓮根3-18-13 ルーミー蓮根409

(72)発明者 ベンジャミン ステアワン

インドネシア ジャカルタ 10310 ジャランレンバンガ ナンバー11

(72)発明者 ラトナ ムルニ ランティアトモジョ

インドネシア ジャカルタ 11510 アールティ-008 アールヴィー 009 コンプレックス グリーンヴィル ブロック オー ナンバー12